

GRAFT BASED ON COLLAGEN AND FIBRIN ADHESIVE FOR
OSTEOCARTILAGINOUS RECONSTRUCTION AND PREPARATION
METHOD THEREOF

The present invention relates to bone reconstruction following injury or bone exeresis, particularly for long, short or flat bones and aims to propose a new filling material for a deficiency or a
5 continuity solution in said bones or intended to remedy partial non-formation of bone in the case of agenesis or dysplasia, in particular.

To treat the above cases and in the more general field of bone grafting, two materials are essentially
10 used, coral and organic bone constituents such as hydroxyapatite.

The materials used are particularly required to be biocompatible, have a sound, clean, vascularised site, be sufficiently rigid, have optimal congruence with the
15 recipient site and avoid as much as possible the fitting of external attachment or retention components.

Coral offers these qualities but it is brittle, difficult to cut and costly.

Hydroxyapatite, which is presented in the form of a dense paste, cannot be used to obtain a predefined shape and only integrates into the environment after a very long time, of the order of two years.

5 Such an integration, demonstrated by the observation of the same radiological bone density on the recipient bone and on the graft, is also long with coral.

10 In addition, these two types of materials cannot be used to remedy continuity solutions. Indeed, in these applications, the mass of the graft is relatively high and the zero or very low permeation of coral or hydroxyapatite, i.e. the ability to allow liquids or relatively viscous substances to flow, does not ensure
15 the colonisation of the graft and therefore the homogenisation between the recipient bone and the graft.

 The purpose of the invention is to remedy these drawbacks by proposing a new material capable of forming grafts for osteocartilaginous reconstruction
20 ensuring complete homogenisation between the recipient bone and the graft and wherein the qualities, particularly mechanical, enable suitable, simple, rapid and resistant reconstruction.

 To this end, the invention relates to a graft for
25 osteocartilaginous reconstruction, characterised in that it consists of the combination of a collagen matrix with a porous structure impregnated with a slow-setting fibrin adhesive, the proportions, by volume, of the fibrin adhesive with respect to the collagen matrix
30 being at least 1/4.

The invention also relates to a method to prepare such a graft, characterised in that it consists of taking a block of spongiform collagen, depositing slow-setting fibrin adhesive in viscous form onto said block,
5 at a rate of least one part, by volume, of fibrin adhesive to four parts, by volume, of collagen, and drying the whole until practically all the evaporable water has been eliminated.

The material obtained in this way can be used
10 directly as a graft. It is presented in the form of a rigid structure which can be cut and formed at will to constitute an easily fitted graft.

As an example, an embodiment of the above method will now be described in detail.

15 A collagen matrix, for example the product marketed by BRAUN under the brand name "OSTEOVIT", which is a cut spongy block consisting of a skeletal structure, is used as the starting material.

On such a collagen block, for example a four cm³ cube, at least 1 cm³ of a slow-setting fibrin adhesive is deposited onto the upper face. This adhesive is
20 obtained by means of the following process.

Using a kit of freeze-dried products with various coagulation rates, for example the kit marketed by the
25 Austrian company IMMUNO under the brand name "TISSUCOL", a dosage is carried out, in the manner known in the prior art, so as to obtain a slow-setting adhesive and more specifically an adhesive wherein setting is obtained after a contact time with the collagen greater
30 than or equal to approximately 5 minutes.

The mixture obtained in this way is viscous.

Once deposited on the bonding matrix, the fibrin adhesive will, by means of creeping, progressively colonise the porous collagen substance.

5 The operation takes place for example at ambient temperature and in a sterile environment and lasts for the time required to dry the whole, i.e. until practically all the evaporable water has disappeared. Such drying lasts for several hours and depends on the volume of the collagen block impregnated.

10 Once dried, the product obtained is a non-elastic rigid block and remains so even if it is remoistened. It can be stored in this state for the same length of time as the initial constituents, and preferentially in sterile packaging. The storage temperature does not
15 have a particular incidence on the storage.

The operation consisting of impregnating the collagen block with the fibrin adhesive may also be carried out in a non-sterile medium, in which case, after drying, the material should be sterilised
20 with gamma rays, before use, which does not affect the quality of the adhesive + collagen combination.

The collagen block may, before it is impregnated with fibrin adhesive, be cut or formed depending on the shape of the graft to be produced.

25 If the collagen block is not cut or formed previously, it may be cut or formed after impregnation and drying, at any time before its use.

The cutting or forming of the collagen, before or after impregnation and drying, does not represent any
30 difficulty.

It is necessary for the proportion, by volume, of fibrin adhesive, with respect to the collagen matrix to be at least one part to four parts, respectively. Below this threshold, the quantity of adhesive is insufficient and the final structure is not rigid and tends to become plastic, but not elastic, if it is remoistened. However, the proportion of fibrin adhesive may be appreciably greater than 1/4, up to the saturation of the porous structure of the collagen matrix.

The material obtained according to the invention has a homogeneous structure, can be sculpted at will and enables the passage and fixation of osteoblasts which thus have a blank, anallergic and resistant base substance.

Within the scope of a prospective clinical trial, 25% of the femoral shaft of a rabbit was replaced by a graft according to the invention, stabilised with an external fixative.

After ten days, the colonisation of the entire graft was observed, by means of histological sections, which confirms the remarkable permeation of the graft.

It is important to note that, irrespective of the graft volume, it is completely colonised under any circumstances, unlike coral and hydroxyapatite.

After three months, it was observed radiologically not only that the same bone density had been obtained on the internal structure of the graft with respect to the original part, but also an alignment of the cortical substance bone continuity (hard part supporting the bone) had been obtained.

With the graft according to the invention, the bone reconstruction no longer starts with a cellular "desertification" phase of the grafted tissue and the colonisation time is reduced accordingly. In addition, the corticalisation of the graft and its adaptation to the tissue environment does not involve an internal bone reorganisation phase, as it is the case for bone grafting techniques with materials such as coral or bank bone.

Bone grafted according to the invention is thus consolidated much more rapidly than with standard materials, which makes it possible, once consolidation has been observed radiologically, to remove any osteosynthesis equipment at a much earlier stage (after 3 to 4 months in general, instead of two years at least with coral or hydroxyapatite grafts).

Due to the fact that the graft according to the invention continuously retains good rigidity, it is possible in some cases, to avoid associating temporary added external attachment or retention components.

Finally, the invention is clearly not restricted to the embodiments described above, but covers all alternative embodiments.

CLAIMS

1. Graft for osteocartilaginous reconstruction, characterised in that it consists of the combination of a collagen matrix with a porous structure impregnated with a slow-setting fibrin adhesive, the proportions,
5 by volume, of the fibrin adhesive with respect to the collagen matrix being at least 1/4.

2. Method to prepare a graft according to claim 1, characterised in that it consists of taking a block of spongiform collagen, depositing slow-setting fibrin
10 adhesive in viscous form onto said block, at a rate of least one part, by volume, of fibrin adhesive to four parts, by volume, of collagen, and drying the whole until practically all the evaporable water has been eliminated.

15 3. Method according to claim 2, characterised in that the fibrin adhesive is produced, using a kit of freeze-dried products with various coagulation rates, by means of dosage, so as to obtain setting after a contact time with the collagen greater than or equal to
20 approximately five minutes.

4. Method according to claim 2 or 3, characterised in that the various operations are carried out in a sterile environment.

5 5. Method according to claim 2 or 3, characterised in that the various operations are carried out in a non-sterile environment, the product obtained being, after drying, subjected to gamma ray sterilisation.

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 668 936

②① N° d'enregistrement national :

90 14233

⑤① Int Cl^s : A 61 L 27/00; A 61 F 2/28

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 09.11.90.

③⑦ Priorité :

⑦① Demandeur(s) : EBERLIN Jean-Luc — FR.

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : 15.05.92 Bulletin 92/20.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑦② Inventeur(s) : EBERLIN Jean-Luc.

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire : Cabinet Thébault S.A.

⑤④ Greffon à base de collagène et de colle de fibrine pour la reconstruction ostéo-cartilagineuse et son procédé de préparation.

⑤⑦ - L'invention concerne un greffon à base de collagène et de colle de fibrine pour la reconstruction ostéo-cartilagineuse et son procédé de préparation.

- Le greffon selon l'invention est caractérisé en ce qu'il est constitué de l'association d'une matrice de collagène de structure poreuse imprégnée d'une colle de fibrine à prise lente, les proportions, en volume, de la colle de fibrine par rapport à la matrice de collagène étant d'au moins 1/4.

- Application notamment à la reconstruction ostéocartilagineuse.

FR 2 668 936 - A1



**GREFFON A BASE DE COLLAGENE ET DE COLLE DE FIBRINE
POUR LA RECONSTRUCTION OSTEO-CARTILAGINEUSE
ET SON PROCEDE DE PREPARATION**

La présente invention se rapporte à la reconstruction osseuse après traumatisme ou excrèse osseuse, tout particulièrement pour les os longs, courts ou plats, et vise à proposer un nouveau matériau de comblement d'un déficit ou d'une
5 solution de continuité dans lesdits os ou destiné à pallier une non-formation osseuse partielle dans le cas d'agénésie ou de dysplasie notamment.

Pour traiter les cas ci-dessus et dans le domaine plus général de la greffe osseuse, on dispose principalement de deux
10 matériaux qui sont le corail et les constituants organiques de l'os tels que l'hydroxy-apatite.

On demande notamment aux matériaux utilisés d'être biocompatibles, de présenter un terrain sain, propre, vascularisé, d'être suffisamment rigides, d'avoir une
15 congruence optimale avec le site receveur et d'éviter autant que possible la pose d'éléments externes de solidarisation ou contention.

Le corail présente ces qualités mais il est cassant, difficilement taillable et coûteux.

20 L'hydroxy-apatite, qui se présente sous la forme d'une pâte dense, ne permet pas d'avoir une forme préétablie et ne s'intègre à l'environnement qu'au bout d'un temps très long, de l'ordre de deux ans.

Une telle intégration, constatée par l'observation d'une
25 même densité osseuse radiologique sur l'os receveur et sur le

greffon, est aussi longue avec le corail.

De plus, ces deux types de matériaux ne permettent pas de pallier des solutions de continuité. En effet, dans ces applications la masse du greffon est relativement importante et la perméation, nulle ou très faible, du corail ou de l'hydroxyapatite, c'est-à-dire l'aptitude à permettre le passage des liquides ou substances relativement visqueuses, n'assure pas la colonisation du greffon et donc l'homogénéisation entre l'os receveur et le greffon.

10 Le but de l'invention est de pallier ces inconvénients en proposant un nouveau matériau apte à constituer des greffons pour la reconstruction ostéo-cartilagineuse assurant une totale homogénéisation entre l'os receveur et le greffon et dont les qualités, en particulier mécaniques, permettent une
15 reconstruction adaptée, facile, rapide et solide.

A cet effet, l'invention a pour objet un greffon pour la reconstruction ostéo-cartilagineuse, caractérisé en ce qu'il est constitué de l'association d'une matrice de collagène de structure poreuse imprégnée d'une colle de fibrine à prise
20 lente, les proportions, en volume, de la colle de fibrine par rapport à la matrice de collagène étant d'au moins 1/4.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation d'un tel greffon, caractérisé en ce qu'il consiste à prendre un bloc de collagène sous forme spongieuse, à déposer
25 sur ce bloc de la colle de fibrine à prise lente, sous forme visqueuse, à raison d'au moins une partie, en volume, de colle de fibrine pour quatre parties, en volume, de collagène, et à faire sécher l'ensemble jusqu'à élimination de pratiquement toute l'eau évaporable.

30 Le matériau ainsi obtenu est directement utilisable comme greffon. Il se présente sous forme d'une structure rigide qui peut être taillée et conformée à volonté pour constituer un greffon mis en place aisément.

On va maintenant décrire en détail, à titre d'exemple, un
35 mode de mise en oeuvre du procédé ci-dessus.

On part d'une matrice de collagène, par exemple le produit commercialisé par la Société BRAUN sous la dénomination commerciale "OSTEOVIT", qui est un bloc spongieux taillé

constitué d'une structure squelettique.

Sur un tel bloc de collagène, par exemple un cube de quatre cm³, on dépose sur la face supérieure au moins 1 cm³ d'une colle de fibrine à prise lente. Cette colle est obtenue
5 par le processus suivant.

A partir d'un kit de lyophilisats de diverses vitesses de coagulation, par exemple le kit commercialisé par la société autrichienne IMMUNO sous la dénomination commerciale "TISSUCOL", on effectue, à la manière connue, un dosage de
10 façon à obtenir une colle à prise lente et plus précisément une colle dont la prise est obtenue au bout d'un temps de contact avec le collagène égal ou supérieur à 5 minutes environ.

Le mélange ainsi obtenu est visqueux.

Une fois déposée sur la matrice de collage, la colle de
15 fibrine va, par fluage, progressivement coloniser la masse poreuse de collagène.

L'opération se passe par exemple à la température ambiante et en milieu stérile et dure le temps nécessaire au séchage de l'ensemble, c'est-à-dire à la disparition de pratiquement toute
20 l'eau évaporable. Un tel séchage dure plusieurs heures et dépend du volume du bloc de collagène imprégné.

Une fois séché, le produit obtenu est un bloc rigide, non-élastique et le demeure même s'il est réhumidifié. Il peut être conservé dans cet état aussi longtemps que les constituants de
25 départ, et de préférence sous conditionnement stérile. La température de conservation n'a pas d'incidence particulière sur la conservation.

L'opération d'imprégnation du bloc de collagène par la colle de fibrine peut s'effectuer également en milieu non
30 stérile, auquel cas, après séchage, on effectuera une stérilisation aux rayons gamma du matériau, avant son utilisation, ce qui n'altère pas la qualité de l'association colle + collagène.

Le bloc de collagène peut, avant son imprégnation par la
35 colle de fibrine, être taillé ou conformé suivant la forme du greffon à réaliser.

Si le bloc de collagène n'est pas au préalable taillé ou conformé, il peut l'être après imprégnation et séchage, à tout moment avant son utilisation.

La taille ou conformation du collagène, avant ou après imprégnation et séchage, ne présente aucune difficulté.

Il est nécessaire que la proportion, en volume, de colle de fibrine, par rapport à la matrice de collagène soit au moins
5 d'une partie pour quatre parties respectivement. En deça de ce seuil, la quantité de colle est insuffisante et la structure finale n'est pas rigide et a tendance à devenir plastique, mais pas élastique, si elle est réhumidifiée. Par contre, la proportion de colle de fibrine peut être sensiblement
10 supérieure à 1/4, et aller jusqu'à la saturation de la structure poreuse de la matrice de collagène.

Le matériau obtenu conformément à l'invention présente une structure homogène, est sculptable à volonté et permet le passage et la fixation notamment des ostéoblastes qui ont
15 ainsi, dès le début, une trame vierge, anallergique et solide.

Dans le cadre d'une étude clinique prospective on a remplacé 25 % du fût fémoral d'un lapin par un greffon selon l'invention, stabilisé par un fixateur externe.

Au bout de dix jours on a constaté, par des coupes
20 histologiques, la colonisation de la totalité du greffon, ce qui confirme la perméation remarquable du greffon.

Il est à noter que quel que soit le volume du greffon, sa colonisation totale s'opère en toutes circonstances, contrairement au corail et à l'hydroxy-apatite.

25 Au bout de trois mois on a constaté radiologiquement, non seulement l'obtention d'une même densité osseuse de la structure interne du greffon par rapport à la partie originelle, mais un alignement de la continuité osseuse corticale (partie dure et portante de l'os).

30 Avec le greffon selon l'invention, la reconstruction osseuse ne commence plus par une phase de "désertification" cellulaire du tissu greffé et le temps de colonisation s'en trouve diminué d'autant. D'autre part, la corticalisation du greffon et son adaptation à l'environnement tissulaire ne passe
35 pas par un stade de remaniement osseux interne, comme c'est le cas pour les techniques de greffe osseuse avec des matériaux du type corail ou os de banque.

L'os greffé conformément à l'invention est ainsi consolidé

beaucoup plus rapidement qu'avec les matériaux habituels ce qui permet, dès la constatation radiologique de la consolidation, d'enlever l'éventuel matériel d'ostéosynthèse beaucoup plus précocement (au bout de 3 à 4 mois en général, au lieu de deux 5 ans au moins avec des greffons en corail ou hydroxy-apatite).

Du fait que le greffon selon l'invention conserve en permanence une bonne rigidité, on peut dans certains cas, éviter d'associer des éléments externes rapportés temporaires, de solidarisation ou contention.

10 Enfin, l'invention n'est évidemment pas limitée aux modes de réalisation décrits ci-dessus mais en couvre au contraire toutes les variantes.

REVENDICATIONS

二 三 四 五 六 七 八 九 十 十一 十二 十三 十四 十五 十六 十七 十八 十九 二十 二十一 二十二 二十三 二十四 二十五 二十六 二十七 二十八 二十九 三十 三十一 三十二 三十三 三十四 三十五 三十六 三十七 三十八 三十九 四十 四十一 四十二 四十三 四十四 四十五 四十六 四十七 四十八 四十九 五十 五十一 五十二 五十三 五十四 五十五 五十六 五十七 五十八 五十九 六十 六十一 六十二 六十三 六十四 六十五 六十六 六十七 六十八 六十九 七十 七十一 七十二 七十三 七十四 七十五 七十六 七十七 七十八 七十九 八十 八十一 八十二 八十三 八十四 八十五 八十六 八十七 八十八 八十九 九十 九十一 九十二 九十三 九十四 九十五 九十六 九十七 九十八 九十九 一百

1. Greffon pour la reconstruction ostéo-cartilagineuse, caractérisé en ce qu'il est constitué de l'association d'une matrice de collagène de structure poreuse imprégnée d'une colle de fibrine à prise lente, les proportions, en volume, de la
5 colle de fibrine par rapport à la matrice de collagène étant d'au moins $1/4$.

2. Procédé de préparation d'un greffon selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à prendre un bloc de collagène sous forme spongieuse, à déposer sur ce bloc
10 de la colle de fibrine à prise lente, sous forme visqueuse, à raison d'au moins une partie, en volume, de colle de fibrine pour quatre parties, en volume, de collagène, et à faire sécher l'ensemble jusqu'à élimination de pratiquement toute l'eau évaporable.

15 3. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que la colle de fibrine est réalisée, à partir d'un kit de lyophilisats de diverses vitesses de coagulation, par dosage, de façon à obtenir une prise au bout d'un temps de contact avec le collagène égal ou supérieur à cinq minutes environ.

20 4. Procédé suivant la revendication 2 ou 3, caractérisé en ce que les diverses opérations s'effectuent en milieu stérile.

5. Procédé suivant la revendication 2 ou 3, caractérisé en ce que les diverses opérations s'effectuent en milieu non stérile, le produit obtenu étant, après séchage, soumis à une stérilisation aux rayons gamma.